

# p53基因在肝细胞肝癌诊治中的研究进展

丁兆伟, 叶永青, 王平

广州医科大学附属第一医院肝胆外科, 广州 510120

**摘要:** 肝癌是消化系统最具侵袭性的恶性肿瘤之一, 死亡率和发病率高, 预后不良。越来越多研究发现, p53基因突变与肝癌的发生密切相关, 能够调节细胞的代谢稳定, 还能有效的调节细胞铁代谢过程。肝癌目前有许多治疗方法, 其中晚期肝细胞癌主要以靶向免疫及放化疗为主, 但仍存在生存期短、易耐药等问题。P53相关的基因治疗产物作为治疗肝癌的药物有巨大的潜力。本文在阐述p53基因结构和功能的基础上, 着重综述了基于p53基因在肝癌中的诊断和治疗策略, 为今后的临床诊治提供了治疗方向。

**关键词:** p53, 肝癌, 基因治疗

## The role of the p53 gene in hepatocellular carcinoma

Zhaowei Ding, Yongqing Ye, Ping Wang

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most aggressive malignancies of the digestive system, it has high mortality and morbidity, and it has a poor prognosis. Studies have indicated that mutations in the p53 gene are closely related to the development of liver cancer. The p53 gene can regulate the metabolic stability of cells and also effectively regulate the process of iron metabolism in cells. There are many treatments for liver cancer, such as surgery, intervention, ablation, targeted immunity, and chemoradiotherapy. Advanced HCC is mainly treated with targeted immunity and chemoradiotherapy, but there are still problems such as a limited survival time and likely drug resistance. P53-related gene therapy products have great potential as drugs for the treatment of liver cancer. This article reviews therapeutic strategies for liver cancer based on the p53 gene in order to provide directions for future clinical treatment.

**Keywords:** p53, hepatocellular carcinoma, gene therapy

## 1. 引言

世界上日益加重的癌症成为一个严重的全球性问题。2008年新发癌症病例数约为1270万例, 预计到2030年将增长到2220万例<sup>(1)</sup>。原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 是2020年全球第六大常见诊断癌症和第三大癌症死亡原因, 新发病例约为90.6万例, 死亡83万例<sup>(2)</sup>。在我国, 虽然近几十年来肝癌的5年生存率有所提高, 但肝癌预后仍然较差, 远期生存率较低<sup>(3)</sup>。

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的原发性肝癌。在全球范围内, 每年约有50.5%的新

发病例和51.4%的死亡病例发生在中国。其高死亡率部分是由于缺乏有效的早期诊断技术<sup>(4)</sup>。目前在临床上广泛使用的筛查HCC的标志物是血清甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP), 由于缺乏有效的标志物, 常常大多数HCC患者在确诊时已经发生转移<sup>(5)</sup>。p53基因在细胞周期、细胞凋亡和表观遗传改变中起重要作用<sup>(6)</sup>。研究表明, 血清抗p53抗体可作为诊断早期肿瘤或判断其预后的标志物。p53突变和抗P53抗体阳性肝癌患者的比例占50%以上<sup>(7,8)</sup>。因此, 及时对肝癌进行诊断, 并控制转移和复发是提高患者生存期的关键。P53与肝癌的发生发展密切相关<sup>(9)</sup>。可作为肝癌的治疗靶点发挥重要作用。本文综述了近年来p53基因在肝癌诊治中的研究进展, 并探讨了其在癌症治疗中的应用前景。

## 2. p53基因的结构和功能概述

### 2.1. p53基因的发现

p53基因是重要的肿瘤抑制因子之一, 于1979年, David

收稿日期: 2023-6-30; 修回日期: 2024-2-12

基金项目: 广东省科技计划项目 (2017ZC0222); 广州市科技计划项目 (201803010065、202102010251)

通讯作者/Corresponding author: 王平/Ping Wang, E-mail: wangping1219@126.com

本文编辑: 宋笑冬

Lane和Lionel Crawford研究了SV40病毒表达的抗原蛋白,发现了一种可以与病毒表达的蛋白结合的蛋白质,其分子量显示约为53kd,因此被命名为p53,并且发现该基因产物与小鼠细胞中的肿瘤抗原相关<sup>(10)</sup>。人类p53基因位于17p13染色体上,位于最远端,含有编码393个氨基酸的11个外显子<sup>(11)</sup>。p53基因是人类癌症中最常见的突变基因。p53基因突变存在于>50%的人类肿瘤中,尽管p53突变的程度因肿瘤类型而异<sup>(12)</sup>。

## 2.2. 野生型p53的功能

野生型p53可被DNA损伤、缺氧和癌基因活化等多种因素激活。当DNA受损时,野生型p53抑制细胞复制过程,直到损伤被修复,从而阻止DNA缺陷细胞的繁殖和癌症表型的获得。因此,它也被称为“基因组的守护者”<sup>(13)</sup>。野生型p53通过抑制癌基因活化和诱导细胞凋亡来维持基因组,阻止突变基因进入后代细胞,并在阻断癌变和恶性进展中起核心作用<sup>(14)</sup>。活性氧(reactive oxygen species, ROS)引起的氧化应激也是p53活化的重要因素。活性氧水平降低导致突变p53蛋白表达降低<sup>(15)</sup>。p53基因受到应激信号后,在各种细胞反应中发挥重要作用,如活化的p53诱导参与细胞凋亡和细胞周期停滞的基因表达。这些作用使p53能够作为转化抑制剂来抑制肿瘤的增殖<sup>(16,17)</sup>。不仅如此,p53基因还与多种信号通路相关,如LKB1-AMPK-mTOR信号通路、胰岛素-PI3K-AKT信号通路等,参与控制许多代谢产物的产生和利用,包括糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢等肿瘤代谢途径,从而发挥抑瘤功能,维持细胞代谢稳态<sup>(9)</sup>。

## 2.3. 突变体p53的功能

突变的p53蛋白可以与野生型p53结合,从而使野生型p53失效。在人类癌症中,p53中的大多数突变是错义突变,它们取代单个氨基酸以表达p53突变蛋白。野生型p53基因充当转录因子并与靶基因结合。突变型p53通常表现出与野生型p53相反的功能。肿瘤突变体p53表现出不同的GOF (gain of function) 活性,从而促进肿瘤存活、侵袭,增强对化疗药物的耐药性<sup>(12,18,19)</sup>。大量实验证实了突变p53发挥GOF活性。Schulz-Heddergott等<sup>(20)</sup>发现突变p53等位基因R248Q可以在CRC小鼠模型中发挥GOF并产生肿瘤依赖性。敲低内源性突变p53基因可以抑制肿瘤生长。E3泛素连接酶MDM2介导的蛋白酶体降解野生型p53蛋白,从而在细胞内保持野生型p53蛋白处于非应激状态时的低水平。MDM2是一种E3泛素连接酶,通过泛素化和直接结合蛋白质来抑制p53活性。另一方面,突变p53较少被发现泛素化,因此在各种肿瘤中变得更加稳定<sup>(21,22)</sup>。

## 3. p53相关代谢功能与肝细胞癌的关系

p53对肝细胞内稳态的调节涉及多种代谢途径,如糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢以及铁代谢等并发挥着抗肿瘤活性。而突变型p53使肿瘤微环境改变并促进肿瘤的转移<sup>(23)</sup>。

### 3.1. p53调节肝细胞中的葡萄糖代谢

p53基因编码p53蛋白,p53蛋白也是一种转录因子,在调节肿瘤细胞代谢、诱导自噬、抑制DNA合成、修复DNA损伤等方面起重要作用。p53参与肝细胞中的几种关键代谢途径,肝p53的特性之一是抑制丙酮酸线粒体中的转运并减少氧化磷酸化,一方面,p53控制SIRT6的表达并干扰糖异生关键调节因子包括磷酸烯醇丙酮酸羧激酶1 (PCK1)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6PC)的转录活性,从而影响葡萄糖代谢。另一方面,p53缺陷的肝细胞表现出糖异生受损。在压力下,例如DNA损伤或癌基因激活,p53被激活以停止细胞周期并调节细胞代谢途径<sup>(9,24)</sup>。p53对肝细胞葡萄糖的调节可以作为一个潜在的治疗靶点,目前正在广泛的研究。

### 3.2. p53、铁代谢和肝细胞癌

人体中多余的铁大部分储存在肝脏中,研究表明,肿瘤细胞中过量铁的积累会导致细胞死亡。因此,肿瘤细胞通过维持铁稳态来避免铁死亡。铁死亡是一种非凋亡细胞死亡机制,其特征在于铁依赖性脂质过氧化,而p53的活化促进铁死亡。p53通过调节几种关键铁调节因子的转录在铁代谢中起关键作用,包括铁调素(HAMP),铁硫簇组装酶(ISCU),铁氧还蛋白还原酶(FDXR)和共济蛋白(FXN)。缺氧诱导因子1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ )和MDM2是p53的两种直接调节因子,其活性受细胞内铁水平调节,可促进p53稳定性。肝脏铁超负荷与HCC的发生明显相关,过量的铁通过血红素与p53DNA结合结构域的相互作用下调p53,铁螯合剂通过激活p21增加p53的表达。因此,过量的铁可能会降低p53的表达,从而促进肿瘤发生<sup>(9,25)</sup>。

### 3.3. 突变体p53与肝细胞癌的关联

近年来的研究发现,野生型p53为肿瘤转化和进展提供了障碍<sup>(23)</sup>。Buitrago-Molina等<sup>(26)</sup>对p53缺失代谢性肝损伤小鼠进行肝损伤分析,得出p53对肝细胞有直接保护作用的结论。肿瘤自发发展的机制尚不清楚,但很可能与代谢波动、代谢变化引起的基因重编程、DNA损伤、癌基因活化等有关。野生型p53通过调节代谢酶的活性来抑制各种代谢,从而破坏肿瘤代谢。野生型p53活性的丧失在肿瘤的发展和进展中是必要的。突变体p53表达促进耐药性和各种代谢,促进肿瘤发生。p53抑制剂MDM2的过表达或WTp53激活途径的抑制可使p53失活<sup>(27,28)</sup>。突变体p53可促进肿瘤间上皮-间充质细胞转化,参与促进肿瘤迁移<sup>(29)</sup>。突变的p53通过引起DNA损伤和阻碍修复,导致肝癌细胞获得耐药性和癌细胞的扩散<sup>(30)</sup>。在晚期HCC中可以发现TP53突变的富集,说明TP53突变参与了肿瘤进展过程<sup>(31)</sup>。因其在癌症中广泛存在,极具吸引力,可以将突变型p53作为肝细胞癌的治疗靶点<sup>(18)</sup>。

## 4. p53在肝细胞癌中的诊断价值

早期诊断和积极治疗是提高肝癌患者生存率和预后的关键。血清标志物具有创伤小、材料方便等优点。Middleton等<sup>(32)</sup>人的研究表明,肝癌患者可以产生p53抗体,患者血清中的p53抗体对肝癌的诊断几乎100%具有特异性,但敏感性不高。而陈世豪等<sup>(33)</sup>人则联合检测原发性

肝癌中的抗核抗体与p53抗体,其敏感度为86%,准确度为89%。王智<sup>(34)</sup>的研究表明,p53在晚期肝癌组织中的阳性表达率显著高于早期肝癌组织,高于肝硬化和慢性肝炎患者。El Azm等<sup>(35)</sup>的研究将乙型肝炎和丙型肝炎病毒患者的血清与无肝炎病毒患者的血清进行了比较,发现两组患者血清中p53抗体的表达量相似,但均高于肝硬化患者的血清。血清抗p53的高患病率可用作高致瘤性的证据,并在甲胎蛋白水平低的情况下辅助诊断。这说明血清P53抗体可以用于肝癌诊断,并且诊断特异性较高。同时,TP53基因突变与肝癌患者预后不良有关,这也表明TP53可作为肝癌预后评估和靶向治疗的生物标志物。SONG等<sup>(36)</sup>分析了100例HCC患者肿瘤组织及其癌旁组织中驱动基因的突变和临床预后,表明TP53基因突变患者的总生存期低于无突变患者。肝癌组织分化程度越高,突变p53蛋白的表达水平越高。野生型p53在肝肿瘤细胞中高表达,但其作为可靠的PLC生物标志物的使用值得商榷<sup>(37,38)</sup>。TP53基因的高频突变可以在80%的HCC患者的外泌体DNA(ExoDNA)中检测到,并且与HCC预后不良有关。此外,外泌体DNA中的TP53突变也与微血管浸润有关,这表明可以通过检测外泌体DNA中的TP53突变间接预测HCC肿瘤复发<sup>(39)</sup>。

## 5. p53-肝细胞癌的相关治疗

目前,肝癌的有效诊断和治疗策略仍然是一个复杂的问题。肝细胞癌有许多治疗方法,如手术、化疗、免疫疗法、消融术等。预后与个体治疗方案的选择密切相关<sup>(40,41)</sup>。该病早期多为无症状,晚期肝细胞癌虽然可以用射频消融、TACE等治疗,但多伴有疾病的复发和治疗耐药性的出现以及生存周期短的问题<sup>(42)</sup>。因此急切地需要寻求更有效的治疗策略。

### 5.1. p53的靶向治疗

目前,靶向p53(野生型和突变型)的癌症治疗有多种策略,一种是促进突变蛋白再活化成具有野生型性质的形式,即突变体p53的药理学再激活,另一种是增加癌症中突变体p53蛋白的降解或阻止野生型p53降解,从而恢复抗肿瘤能力<sup>(43-45)</sup>。岳雪天等<sup>(46)</sup>通过敲低细胞中的内源性Rac1表达,揭示了Rac1通路的激活可以促进肿瘤转移,并作为突变型p53肿瘤的靶向治疗位点。而覃文新团队等<sup>(47)</sup>针对p53突变的肝癌提出“组合拳”式肝癌治疗模型,CDC7抑制剂与mTOR抑制剂联合使用可显著抑制p53突变的衰老肝癌细胞的进展,其效果明显优于目前临床试验中的多靶点药物索拉非尼。大部分针对p53功能障碍的癌症临床试验仍处于初级阶段,只有少数化合物达到临床试验,包括COTI-2、APR-246、MDM-2拮抗剂等。APR-246可与突变型p53蛋白结合,从而诱导突变型p53蛋白凋亡。COTI-2的作用类似于APR-246,具有重新激活突变p53的能力,使野生型p53靶基因正常化,并且已被证明在各种体外和体内临床前癌症系统中表现出抗癌活性<sup>(45,48)</sup>。目前,APR-246在不同类型的癌症患者中有13项临床试验,在治疗恶性血液病的临床试验中(NCT03931291),中位随访14.5个月,1年RFS(无复发生存期)概率为59.9%(95%CI,41~74)。中位随访17个月,1年的总生存期概率为78.8%(95%CI,60.6至89.3)<sup>(49)</sup>。在另一项实体瘤的试验中

(NCT04383938),APR-246被证明在患者中使用是安全的<sup>(50)</sup>。COTI-2正在进行一项关于妇科肿瘤的I期临床研究(NCT02433626),这是COTI-2单药或联合顺铂的I期研究。初步结果表明药物耐受性良好,但是暂未发现参与试验的患者中肿瘤消退的证据。MDM-2介导p53降解,导致肿瘤细胞对多柔比星产生获得性耐药性,而MDM-2拮抗剂通过抑制MDM-2与p53的相互作用来防止野生型p53的退化<sup>(51,52)</sup>。众多研究表明,靶向p53的药物是一种有效的治疗恶性肿瘤的策略。

### 5.2. p53与化疗药物

在HCC中,p53与对多种化疗药物的耐药性有关。王佳玉等<sup>(53)</sup>发现Hep3B对奥沙利铂的敏感性与完整的P53基因息息相关。Feng等<sup>(54)</sup>发现长散在重复序列ORF1蛋白下调了p53的表达,促进了HepG2细胞对顺铂、二氯铂和表柔比星的耐药性,从而促进HepG2细胞的增殖。除了对顺铂、二氯铂和表柔比星的耐药外,p53的突变和失活还与HCC细胞中对5-氟尿嘧啶(5-FU)和长春新碱的耐药性有关<sup>(55)</sup>。郭磊磊等<sup>(52)</sup>发现HepG2在多柔比星治疗期间通过下调p53迅速获得耐药性,并通过与MDM2抑制剂MI-773联合治疗恢复。因此使用克服多柔比星耐药性的MDM2抑制剂也是一种很有前途的策略,为肝癌的治疗提供了新的视角。彭夏等<sup>(56)</sup>发现WDR4基因通过诱导肝细胞癌中细胞周期蛋白1的翻译并通过E3连接酶促进p53蛋白泛素化来影响p53的稳定性,从而引起索拉非尼的耐药。邱英等人建立了劳拉替尼耐药模型,并将APR-246联合劳拉替尼作用于耐药细胞株,劳拉替尼的IC<sub>50</sub>值为(9.738±0.548)μmol/L,对比未处理组明显下降<sup>(57)</sup>。这也提示我们未来的药物开发可以着重于重新激活突变的p53活性和提高癌细胞对化疗药物的敏感性。

### 5.3. p53基因联合TACE治疗HCC

基因治疗与多种疗法的结合对改善肝癌患者预后具有重要意义<sup>(58)</sup>。野生型p53蛋白可以作为肿瘤抑制因子,在不同应激条件下介导细胞周期停滞和DNA修复,或诱导细胞凋亡和自噬。由此产生的肿瘤基因治疗产物Ad-P53(重组人腺病毒p53)已被用于治疗患者多年。虽然它最初用于头颈癌,但各种研究表明,它也是治疗HCC的一种有前途的药物。除了单独治疗外,联合化疗和放疗往往显示出更高的反应率<sup>(59)</sup>。重组人p53腺病毒注射液是由5型腺病毒载体DNA和重组人p53肿瘤抑制基因构建的基因工程重组腺病毒。Shen等<sup>(60)</sup>报告了一项包括102名患者的研究。53例患者单独接受TACE治疗,另有49例患者接受rAd-p53加TACE治疗,基于重组人p53腺病毒注射的TACE治疗组生存期为81.5%,高于TACE单药治疗组。而重组人p53腺病毒TACE治疗粗2年无进展生存期为63.9%,单药治疗组为16.3%,证明了以重组人p53腺病毒注射液为基础的TACE治疗是有效的。Qu等<sup>(61)</sup>将HepG2细胞作为模型细胞系,通过姜黄素和rAd-p53联合给药以及各自单独给药,得出了联合处理协同促进肝癌细胞凋亡并抑制上皮-间质转化的结论。并且当联合用药时,细胞效应会进一步增强。刘洪欣等<sup>(62)</sup>利用碘油栓塞联合p53基因治疗肝癌模型的白兔,说明了基因联合治疗肝癌的有效性。其他的几项研究也报道

了rAd-p53联合化疗治疗的肝癌患者预后较单独使用改善<sup>(65)</sup>。因此,有许多临床证据表明,p53和TACE的组合可以显著改善肝癌患者的预后。除腺病毒载体外,He等人使用肠道益生菌Nissle coli 1917 (EcN)作为靶向转载体,将抗肿瘤基因p53或与抗肿瘤药物联合递送到肿瘤区域进行治疗。将三种工程细菌EcN (Tum-5), EcN (p53)和EcN (Tum 5-p53)递送到SMMC-7721荷瘤BALB/c裸鼠的实体肿瘤区域进行治疗。EcN (Tum5p53)的肿瘤体积抑制率为69.47%,为三者中最高。良好的抗肿瘤效果表明Tum 5-p53双功能蛋白的抗肿瘤效果确实明显优于单独使用p53蛋白或Tum-5蛋白<sup>(66)</sup>。这也表明p53作为肿瘤抑制基因与抗癌药物联合治疗癌症的潜力。

## 6. 总结与展望

本文重点针对p53基因在肝细胞癌诊治中的重要作用进行综述。p53作为代谢网络的关键,在正常和异常条件下参与主要的代谢和细胞转录过程,并通过多种信号通路参与细胞周期停滞、凋亡和自噬。突变的p53通常会导致癌细胞的扩散和对药物的耐药性的形成。在肿瘤治疗方面,主要治疗策略是靶向p53功能障碍治疗,包括对突变体p53进行药理学再激活和减少野生型p53降解。另外,重新激活p53的活性,使癌细胞恢复对化疗药物的耐药性,或与TACE联合治疗不可切除的肝癌显示出很强的抗癌活性。治疗方式的选择对于晚期肝癌患者的治疗效果影响至关重要,我们也许可以将视野放回癌症中常见突变基因的研究,如p53的靶向治疗、p53与TACE联合等等。重组人p53腺病毒注射液治疗不可切除的肿瘤患者已经在临床上获益,在未来,p53相关治疗也许会将肝癌的治疗带入一个新的时代。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

## 参考文献

1. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*. 2014;383:549-557.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-249.
3. Maomao C, He L, Dianqin S, et al. Current cancer burden in China: epidemiology, etiology, and prevention. *Cancer Biol Med*. 2022;19:1121-1138.
4. Hong Y, Huang J. Autoantibodies against tumor-associated antigens for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7:1581-1585.
5. Eggert T, McGlynn KA, Duffy A, Manns MP, Greten TF, Altekruze SF. Epidemiology of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-10. *Gut*. 2013;62:1667-1668.
6. Soussi T, Legros Y, Lubin R, Ory K, Schlichtholz B. Multifactorial analysis of p53 alteration in human cancer: a review. *Int J Cancer*. 1994;57:1-9.
7. Qi LN, Bai T, Chen ZS, et al. The p53 mutation spectrum in hepatocellular carcinoma from Guangxi, China: role of chronic

- hepatitis B virus infection and aflatoxin B1 exposure. *Liver Int*. 2015;35:999-1009.
8. Chang Y, Liu B, Niu H, Wang Z, Xia S, Li H. Value of anti-p53 antibody as a biomarker for hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e21887.
9. Lacroix M, Riscal R, Arena G, Linares LK, Le Cam L. Metabolic functions of the tumor suppressor p53: Implications in normal physiology, metabolic disorders, and cancer. *Mol Metab*. 2020;33:2-22.
10. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature*. 1979;278:261-263.
11. McBride OW, Merry D, Givol D. The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm (17p13). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(1):130-134.
12. Freed-Pastor WA, Prives C. Mutant p53: one name, many proteins. *Genes Dev*. 2012;26:1268-1286.
13. Marei HE, Althani A, Afifi N, et al. p53 signaling in cancer progression and therapy. *Cancer Cell Int*. 2021;21:703.
14. Xia Y, Li X, Sun W. Applications of Recombinant Adenovirus-p53 Gene Therapy for Cancers in the Clinic in China. *Curr Gene Ther*. 2020;20:127-141.
15. Suh YA, Post SM, Elizondo-Fraire AC, et al. Multiple stress signals activate mutant p53 *in vivo*. *Cancer Res*. 2011;71:7168-7175.
16. Chen J. The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of p53 in Tumor Initiation and Progression. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6:a026104.
17. Abbas R, Larisch S. Killing by Degradation: Regulation of Apoptosis by the Ubiquitin-Proteasome-System. *Cells*. 2021;10:3465.
18. Yue X, Zhao Y, Xu Y, Zheng M, Feng Z, Hu W. Mutant p53 in Cancer: Accumulation, Gain-of-Function, and Therapy. *J Mol Biol*. 2017;429:1595-1606.
19. Muller PA, Vousden K H. p53 mutations in cancer. *Nat Cell Biol*. 2013;15:2-8.
20. Schulz-Heddergott R, Stark N, Edmunds SJ, et al. Therapeutic Ablation of Gain-of-Function Mutant p53 in Colorectal Cancer Inhibits Stat3-Mediated Tumor Growth and Invasion. *Cancer Cell*. 2018;34:298-314.e7.
21. Hernández Borrero LJ, El-Deiry WS. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1876:188556.
22. Walsh CS, Miller CW, Karlan BY, Koeffler HP. Association between a functional single nucleotide polymorphism in the *MDM2* gene and sporadic endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol*. 2007;104:660-664.
23. Mantovani F, Collavin L, Del Sal G. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. *Cell Death Differ*. 2019;26:199-212.
24. Boutelle AM, Attardi LD. p53 and Tumor Suppression: It Takes a Network. *Trends Cell Biol*. 2021;31:298-310.
25. Hino K, Yanatori I, Hara Y, Nishina S. Iron and liver cancer: an inseparable connection. *FEBS J*. 2022;289:7810-7829.
26. Buitrago-Molina LE, Marhenke S, Becker D, et al. p53-Independent Induction of p21 Fails to Control Regeneration and Hepatocarcinogenesis in a Murine Liver Injury Model. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11:1387-1404.
27. Kaiser AM, Attardi LD. Deconstructing networks of p53-mediated tumor suppression *in vivo*. *Cell Death Differ*. 2018;25:93-103.
28. Kim J, Yu L, Chen W, et al. Wild-Type p53 Promotes Cancer Metabolic Switch by Inducing PUMA-Dependent Suppression of Oxidative Phosphorylation. *Cancer Cell*. 2019;35:191-203.e8.
29. Pavlakis E, Stiewe T. p53's Extended Reach: The Mutant p53 Secretome. *Biomolecules*. 2020;10:307.
30. Wu X, Li J, Gassa A, et al. Circulating tumor DNA as an emerging liquid biopsy biomarker for early diagnosis and therapeutic monitoring in hepatocellular carcinoma. *Int J Biol Sci*.

- 2020;16:1551-1562.
31. Nault JC, Martin Y, Caruso S, *et al.* Clinical Impact of Genomic Diversity From Early to Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2020;71:164-182..
  32. Middleton CH, Irving W, Robertson JF, *et al.* Serum autoantibody measurement for the detection of hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014;9:e103867.
  33. 陈世豪, 林耀威, 汤翠霞. 抗核抗体滴度及p53抗体对原发性肝癌的诊断价值. *海南医学*. 2022;33:1793-1796.
  34. Wang Z, Gou W, Liu M, Sang W, Chu H, Zhang W. Expression of P53 and HSP70 in Chronic Hepatitis, Liver Cirrhosis, and Early and Advanced Hepatocellular Carcinoma Tissues and Their Diagnostic Value in Hepatocellular Carcinoma: An Immunohistochemical Study. *Med Sci Monit*. 2015;21:3209-3215.
  35. El Azm AR, Yousef M, Salah R, *et al.* Serum anti-P53 antibodies and alpha-fetoprotein in patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Springerplus*. 2013;2:69.
  36. Ye S, Zhao XY, Hu XG, *et al.* TP53 and RET may serve as biomarkers of prognostic evaluation and targeted therapy in hepatocellular carcinoma [published correction appears in *Oncol Rep*. 2022;48:196.
  37. Graur F, Furcea L, Mois E, *et al.* Analysis of p53 Protein Expression in Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25:345-349.
  38. Chai Y, Xiaoyu L, Haiyan W. Correlation between expression levels of *PTEN* and p53 genes and the clinical features of HBsAg-positive liver cancer. *J BUON*. 2017;22:942-946.
  39. Li Y, Wu J, Li E, *et al.* TP53 mutation detected in circulating exosomal DNA is associated with prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther*. 2022;23:439-445.
  40. Anwanwan D, Singh SK, Singh S, Saikam V, Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1873:1883-14.
  41. Yarchoan M, Agarwal P, Villanueva A, *et al.* Recent Developments and Therapeutic Strategies against Hepatocellular Carcinoma [published correction appears in *Cancer Res*. *Cancer Res*. 2019;79:4326-4330.
  42. Medavaram S, Zhang Y. Emerging therapies in advanced hepatocellular carcinoma. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7:17.
  43. Bykov VJN, Eriksson SE, Bianchi J, Wiman KG. Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:89-102.
  44. Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. Mutant p53 as a target for cancer treatment. *Eur J Cancer*. 2017;83:258-265.
  45. Duffy MJ, Tang M, Rajaram S, O'Grady S, Crown J. Targeting Mutant p53 for Cancer Treatment: Moving Closer to Clinical Use?. *Cancers (Basel)*. 2022;14:4499.
  46. Yue X, Zhang C, Zhao Y, *et al.* Gain-of-function mutant p53 activates small GTPase Rac1 through SUMOylation to promote tumor progression. *Genes Dev*. 2017;31:1641-1654.
  47. Wang C, Vegna S, Jin H, *et al.* Inducing and exploiting vulnerabilities for the treatment of liver cancer. *Nature*. 2019;574:268-272.
  48. Duffy MJ, Synnott NC, O'Grady S, Crown J. Targeting p53 for the treatment of cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022;79:58-67.
  49. Mishra A, Tamari R, DeZern AE, *et al.* Eprenetapopt Plus Azacitidine After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for TP53-Mutant Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2022;40:3985-3993.
  50. Park H, Shapiro GI, Gao X, *et al.* Phase Ib study of eprenetapopt (APR-246) in combination with pembrolizumab in patients with advanced or metastatic solid tumors. *ESMO Open*. 2022;7:100573.
  51. Wasylishen AR, Lozano G. Attenuating the p53 Pathway in Human Cancers: Many Means to the Same End. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6:a026211.
  52. Guo L, Xu Y, Zhou A, *et al.* A stimuli-responsive combination therapy for recovering p53-inactivation associated drug resistance. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;108:110403.
  53. 王佳玉, 杨卫平, 林大伟, 等. 奥沙利铂对不同p53状态肝癌细胞中DNA损伤修复基因GADD45β的诱导差异及调控机制. *中华肝胆外科杂志*. 2012;18:130-134.
  54. Feng F, Lu YY, Zhang F, *et al.* Long interspersed nuclear element ORF-1 protein promotes proliferation and resistance to chemotherapy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19:1068-1078.
  55. Li YX, Lin ZB, Tan HR. Wild type p53 increased chemosensitivity of drug-resistant human hepatocellular carcinoma Bel7402/5-FU cells. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25:76-82.
  56. Xia P, Zhang H, Xu K, *et al.* MYC-targeted WDR4 promotes proliferation, metastasis, and sorafenib resistance by inducing CCNB1 translation in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*. 2021;12:691.
  57. 邱英, 周娟, 杜豆, 等. 非小细胞肺癌劳拉替尼获得性耐药细胞株的建立及耐药后治疗策略. *实用医学杂志*. 2019;35:1722-1726.
  58. Khemlina G, Ikeda S, Kurzrock R. The biology of Hepatocellular carcinoma: implications for genomic and immune therapies. *Mol Cancer*. 2017;16:149.
  59. Zhang WW, Li L, Li D, *et al.* The First Approved Gene Therapy Product for Cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 Years in the Clinic. *Hum Gene Ther*. 2018;29:160-179.
  60. Shen A, Liu S, Yu W, Deng H, Li Q. p53 gene therapy-based transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:1651-1656.
  61. Qu J, Lu W, Chen M, *et al.* Combined effect of recombinant human adenovirus p53 and curcumin in the treatment of liver cancer. *Exp Ther Med*. 2020;20:18.
  62. 杜童, 牛洪欣, 徐忠法, 等. WTp53基因联合双自杀基因介入途径治疗肝癌的实验研究. *中华肝胆外科杂志*. 2013;19(8).
  63. Liu X, Wang S, Guo X, *et al.* Exogenous p53 and ASPP2 expression enhances rAdV-TK/ GCV-induced death in hepatocellular carcinoma cells lacking functional p53. *Oncotarget*. 2016;7:18896-18905.
  64. Liu Y, Zhang Y, Bautista D, *et al.* Trans-arterial p53-gene-embolization with gelatin sponge microparticles for hepatocellular carcinoma with BCLC stage B: single-center experience. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71:99-104.
  65. Davoodi P, Srinivasan MP, Wang CH. Effective co-delivery of nutlin-3a and p53 genes via core-shell microparticles for disruption of MDM2-p53 interaction and reactivation of p53 in hepatocellular carcinoma. *J Mater Chem B*. 2017;5:5816-5834.
  66. He L, Yang H, Tang J, *et al.* Intestinal probiotics *E. coli* Nissle 1917 as a targeted vehicle for delivery of p53 and Tum-5 to solid tumors for cancer therapy. *J Biol Eng*. 2019;13:58.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 丁兆伟,叶永青,王平. p53基因在肝细胞肝癌诊治中的研究进展. *医学新视角*. 2024;1(3):144-148. doi:10.5582/npjm.2023.02629
- Zhaowei Ding, Yongqing Ye, Ping Wang. The role of the p53 gene in hepatocellular carcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(3):144-148. doi:10.5582/npjm.2023.02629